

審査の結果の要旨

氏名 近藤 誠

本研究は豊かな環境（エンリッチな環境）下で育ったマウスに見られる、海馬シナプスの形成、及び学習能力の増強という形態的、行動的可塑性に、モータータンパク質 **kinesin superfamily protein 1A (KIF1A)** が必須であることを明らかにしたものである。本研究では、野生型、**BDNF^{+/-}**、**KIF1A^{+/-}**マウスを用い、エンリッチな環境による行動学的、及び海馬の形態学的変化を解析し、さらには海馬培養神経細胞にて、**BDNF** によるシナプス形成に対する **KIF1A** の作用を生化学的かつ細胞生物学的に解析することで下記の結果を得ている。

1. エンリッチな環境によって野生型マウスの海馬では、**KIF1A** の発現が上昇することを示し、さらに、エンリッチな環境による **BDNF^{+/-}**、及び **KIF1A^{+/-}**マウスの海馬タンパクの発現変化の解析により、**KIF1A** の発現上昇は **BDNF** 依存であることを明らかにした。
2. 行動実験を用いた解析により、エンリッチな環境によって野生型マウスは空間学習、及び文脈依存的恐怖学習能力の増強を示すのに対し、**BDNF^{+/-}**、及び **KIF1A^{+/-}**マウスではこれら学習能力の増強が認められないことを示し、エンリッチな環境による学習能力の増強に **BDNF**、及び **KIF1A** の発現上昇が重要であることを明らかにした。
3. 電子顕微鏡的、及び免疫組織学的手法を用いた解析により、エンリッチな環境によって野生型マウスは海馬シナプス密度の増大を示すのに対し、**BDNF^{+/-}**、及び **KIF1A^{+/-}**マウスでは海馬シナプス密度の増大が認められないことを示し、エンリッチな環境による海馬シナプス形成に **BDNF**、及び **KIF1A** の発現上昇が重要であることを明らかにした。
4. 海馬培養神経細胞を用いた生化学的、細胞生物学解析により、**BDNF** 投与によって **KIF1A** の発現が上昇し、さらに **KIF1A** によるシナプス小胞蛋白の順行性軸索輸送の頻度が増大することを示した。
5. 海馬培養神経細胞を用いた免疫細胞学的解析により、**BDNF** 投与によって野生型海馬神経細胞はシナプス密度の増大を示すのに対し、**KIF1A^{+/-}**、及び **KIF1A^{-/-}**海馬神経細胞ではシナプス密度の増大が認められないことを示し、**BDNF** 投与による海馬神経細胞のシナプス形成に **KIF1A** が重要であることを明らかにした。

6. 海馬培養神経細胞を用いた、KIF1A 過剰発現の実験により、KIF1A の過剰発現はシナプスブトンの形成を促進し、さらにシナプス形成を促すことを示した。

以上、本論文はモータータンパク質 KIF1A が、エンリッチな環境によって引き起こされる海馬シナプスの形成、及び学習能力の増強に必須であり、さらに細胞レベルで BDNF 投与による海馬シナプス形成に KIF1A によるシナプス小胞蛋白の軸索輸送が重要であることを明らかにした。本研究は、初めて、モーター分子がエンリッチな環境によって起こる脳の形態的、機能的変化に重要な役割を担っていることを示しており、また、これまで明らかでなかった、経験依存的な脳可塑性の基盤をなす、プレシナプスの機序の解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。